

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии  
по научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Е.В.Ивченко

2024г.



рег. № 4/16/

846

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ) о научно-практической значимости диссертации Коберской Надежды Николаевны на тему: «Доумеренное когнитивное снижение», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовском Университете) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.24. Неврология.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Проблема когнитивных расстройств, развивающихся при заболеваниях пациентов старшего возраста, признается в настоящее время одной из наиболее актуальных и значимых. Диагностика когнитивных нарушений важна на ранних, додементных стадиях, когда при проведении соответствующих мероприятий их дальнейшее развитие потенциально может быть заторможено. Современные исследования показывают, что существуют вопросы, связанные с изучением начальных форм когнитивного дефицита, что требует дальнейшей разработки. Несмотря на то, что когнитивные симптомы отмечаются на начальных стадиях развития деменции, доумеренное когнитивное снижение практически не отражено в современных классификациях. В настоящее время большинство данных о распространенности начальных форм когнитивного снижения и их медицинской, экономической, социальной значимости у пациентов с жалобами когнитивного характера были получены в зарубежных

исследованиях. Подобные исследования в отечественной литературе либо отсутствуют, либо касаются умеренного когнитивного расстройства – отдельного вида додементных когнитивных расстройств или легкого когнитивного снижения, как правило, изучавшихся в ограниченных выборках.

Следовательно, проблема распространенности всего спектра доумеренного когнитивного снижения в российской популяции требует изучения. Таким образом, диссертационное исследование Коберской Надежды Николаевны на тему: «Доумеренное когнитивное снижение» представляется весьма актуальным.

### **СВЯЗЬ РАБОТЫ С ПЛАНом СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА**

Диссертационная работа Коберской Надежды Николаевны на тему: «Доумеренное когнитивное снижение» выполнена в соответствии с тематикой и планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и представляет собой решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики начальных форм когнитивного снижения на основе разработки алгоритма нейропсихологической, клинико-лабораторной диагностики и ведения этой группы пациентов.

### **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

В ходе выполнения работы показано, что разделение доумеренного когнитивного снижения на субъективное и легкое когнитивное снижение является обоснованным. Клинико-психологический анализ позволил установить гетерогенность доумеренного когнитивного снижения, выявить взаимосвязь между различными факторами риска и когнитивными симптомами, а также определить особенности спектра нейропсихологических симптомов и их представленность при субъективном и легком когнитивном снижении. Проведено исследование с комплексной оценкой зависимости доумеренного когнитивного снижения от возраста, пола пациентов, факторов риска, сопутствующих заболеваний с целью уточнения их особенностей, предикторов дальнейшего течения.

Проведено исследование в динамике взаимоотношения клинических, нейропсихологических, инструментальных, лабораторных показателей, отражающих состояние неврологической, сердечно-сосудистой систем, что позволило рассматривать «Субъективное – Легкое когнитивное снижение – Умеренное когнитивное расстройство» как стадии единого патологического



процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта – деменции в будущем. Полученные результаты свидетельствуют, что доумеренное когнитивное снижение является клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций.

Нейровизуализационное исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением показало большую выраженность микроангиопатии, атрофии медиальной височной коры и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с легким когнитивным снижением по сравнению с пациентами с субъективным когнитивным снижением.

Выделены наиболее чувствительные методики нейропсихологического тестирования к выявлению начальных форм когнитивного снижения. Разработан оптимальный алгоритм обследования и ведения пациентов с доумеренным когнитивным снижением.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Полученные результаты вносят вклад в развитие социально значимой проблемы когнитивных нарушений. Проведенное исследование показало закономерность выделения доумеренного когнитивного снижения как начального этапа когнитивной дисфункции, связанной с различными причинами (цереброваскулярными, возможными нейродегенеративными нарушениями). Полученные данные представляют интерес в отношении ведения пациентов с когнитивными жалобами и профилактики нарастания когнитивного дефицита.

Показано, что доумеренное когнитивное снижение - неоднородное состояние, разделяющееся по степени изменений объективно оцениваемых когнитивных функций при сходстве субъективных жалоб. В работе проанализированы особенности связанного с возрастом когнитивного снижения пациентов с различными стадиями доумеренного когнитивного снижения – субъективным и легким когнитивным снижением. При легком когнитивном снижении отмечается устойчивый когнитивный дефицит у пациентов разных возрастных групп; не обнаружено связи снижения памяти с возрастом, как у здоровых людей, что указывает на значимый дефект кратковременной памяти, не зависящий от возраста у пациентов с доумеренным когнитивным снижением, что может быть обусловлено развивающимся патологическим процессом – возможно, нейродегенеративным или/и цереброваскулярным.

Изучена информативность количественных нейропсихологических методов исследования для диагностики субъективного и легкого когнитивного снижения. Выделение чувствительных нейропсихологических методик имеет клиническое и диагностическое значение при ведении пациентов с когнитивными жалобами, и позволяет облегчить процесс диагностики начальных форм когнитивного снижения.

Оценка роли сердечно-сосудистых факторов риска и эмоционально-аффективных нарушений в развитии и течении доумеренного когнитивного снижения помогла уточнить патогенез когнитивной дисфункции у ряда пациентов и оптимизировать ведение этой группы больных. Определение значительной роли сердечно-сосудистых факторов риска в развитии когнитивного дефицита позволяет проведение вторичной профилактики нарастания когнитивных нарушений у этой группы пациентов, когда когнитивный дефицит выражен минимально, а специфического лечения этих нарушений нет.

Результаты нейровизуализационного исследования пациентов с доумеренным когнитивным снижением подтвердили правомерность разделения пациентов на группы с субъективным и легким когнитивным снижением. Полученные данные позволяют рассматривать субъективное – легкое когнитивное снижение стадиями единого патологического процесса и определяют значимость максимальной ранней диагностики когнитивного снижения.

Разработанная методика комплексной оценки доумеренного когнитивного снижения позволяет более эффективно выявлять когнитивные симптомы и факторы, усугубляющие когнитивную дисфункцию. Выявленные особенности и факторы прогноза течения, оценка нейропсихологического статуса используются при дифференцированном подходе к обследованию и лечению пациентов с начальными формами когнитивного снижения.

Предложен оптимальный алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения пациентов в амбулаторной практике, направленный на снижение вероятности утяжеления когнитивных нарушений у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, разработаны и успешно применяются в амбулаторной практике рекомендации по когнитивному тренингу пациентов.



## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, программы исследования, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобран контингент пациентов. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведена статистическая обработка, а также обобщены полученные данные. Автором проведен анализ клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных характеристик, лабораторных и инструментальных данных исследования пациентов в зависимости от типа доумеренного когнитивного снижения сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором предложен оптимальный диагностический алгоритм доумеренного когнитивного снижения. Таким образом, автор непосредственно участвовала на всех этапах научного исследования – определения дизайна исследования, проведения самого исследования, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов и их публикации.

## **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ**

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом материала исследования. Исследование состояло из 2-х частей. Первая часть исследования включала ретроспективную часть - анализ данных пациентов, отвечающих критериям доумеренного когнитивного снижения, обратившихся на специализированный прием – временной интервал 12 лет; и проспективную часть - осмотр пациентов, отвечающих критериям доумеренного когнитивного снижения, обратившихся за амбулаторной помощью– временной интервал 5 лет и включала 602 пациента. Вторая часть исследования частично проводилась в структуре научного гранта Российского фонда фундаментальных исследований и включала 182 пациента с доумеренным когнитивным снижением с сердечно-сосудистыми факторами риска, 101 пациента без сердечно-сосудистых факторов риска и 77 лиц контрольной группы. При проведении исследования были использованы клиничко-anamnestические, нейропсихологические, лабораторные, инструментальные, генетические и нейровизуализационные методы. Обработка результатов осуществлялась с помощью адекватных современных методов, статистическим анализом с применением современных средств математической обработки полученных данных. Полученные данные систематизированы и изложены в главе результатов собственных исследований. Выводы,

положения, выносимые на защиту и практические рекомендации полностью основаны на результатах проводимых исследований, логично вытекают из материалов диссертации и соответствуют поставленным задачам. Диссертация Коберской Надежды Николаевны является законченной самостоятельной научной работой. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Основные результаты работы были представлены на конференциях различного уровня, включая конференции с международным участием.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Разработанный автором алгоритм диагностики доумеренного когнитивного снижения и ведения данных пациентов может использоваться в клинической практике обследования и ведения пациентов с когнитивными жалобами. Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в неврологической практике, а также в процессе обучения неврологов, гериатров в системе послевузовского профессионального образования, в процессе обучения студентов, клинических ординаторов и аспирантов. Результаты исследования внедрены и используются в практике лечебной работы специализированного когнитивного амбулаторного приема Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, в учебно-педагогическом процессе кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Сеченовского университета. Алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения данных пациентов в амбулаторной практике внедрен и успешно применяется специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра, ООО «Медилюкс-ТМ».

### **ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе: 2 из которых – статьи, опубликованные соискателем в изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», установленный Министерством науки и высшего образования Российской Федерации; оригинальных научных статей в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, PubMed,



MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer – 12; иных публикации по теме диссертационного исследования – 2.

### **СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ И ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ**

Диссертация написана в классической схеме, изложена на 277 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты с обсуждением собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы и приложение. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 12 рисунками и 2 клиническими наблюдениями. Библиография включает 333 наименования, из которых 39 отечественных и 294 зарубежных источника.

В введении автором отражена актуальность проблемы, цель соответствует теме работы, в соответствии с целью исследования корректно сформулированы задачи, которые согласуются с объемом выполненных исследований, полученными результатами и выводами. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее значимые результаты. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, личный вклад соискателя. Разработан дизайн исследования, определены четкие критерии включения и невключения, исключения пациентов из исследования.

Обзор литературы построен автором логично, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Содержание литературного обзора обосновывает актуальность изучаемой темы и показывает необходимость исследования проблемы начальных форм когнитивного снижения.

Во второй главе подробно описан дизайн всех этапов исследования. Представлены материалы и методы, приведена характеристика включенных в исследование пациентов. В данной главе дается исчерпывающее описание клинических, нейропсихологических, инструментальных и лабораторных методов обследования. Указаны методы статистического анализа полученных данных. Используемые в работе методы полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Третья глава содержит описание результатов полученного исследования с их обсуждением. В тексте детально и последовательно изложены результаты проведенной работы. Отдельные подразделы главы посвящены сравнению групп пациентов в зависимости от степени когнитивного снижения, сравнению пациентов с доумеренным когнитивным снижением с группой контроля, сравнению нейропсихологических показателей пациентов в разных

возрастных группах. Проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых и эмоционально-аффективных факторов риска, в зависимости от пола. Описано исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике. Исследовано влияние инструментальных и лабораторных показателей на степень когнитивного снижения. Проведена оценка значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения. Выделен наиболее информативный набор нейропсихологических показателей пациентов при диагностике начальных форм когнитивного снижения. Проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от генетического исследования (наличия гена APOE ε4) и сравнение нейровизуализационных показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от степени когнитивного снижения. Представлен алгоритм диагностики начальных форм когнитивного снижения и алгоритм ведения пациентов с доумеренным когнитивным снижением. Произведен анализ данных, полученных в ходе исследования в сопоставлении с мировым опытом изучения когнитивных нарушений. Материал главы хорошо иллюстрирован многочисленными таблицами и рисунками.

В заключении автор представляет обсуждение полученных результатов, анализирует клинические, нейропсихологические, гендерные, нейровизуализационные особенности начальных форм когнитивного снижения, анализирует динамику развития когнитивного снижения и представляет возможные патофизиологические механизмы развития этих состояний.

Выводы сформулированы исходя из полученных результатов, достаточно обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам научной работы, а также положениям, выносимым на защиту, и свидетельствуют о решении цели и поставленных задач исследования. Практические рекомендации содержат информацию, доступную для применения в практической деятельности неврологов. Список литературы содержит большое количество источников и оформлен в соответствии с требованиями руководящих документов. Все вышеизложенное позволяет считать диссертационное исследование Коберской Н.Н. завершённой научной работой.



## **ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертационная работа Коберской Н.Н. «Доумеренное когнитивное снижение» проведена на высоком методическом уровне, имеет несомненную научную новизну и практическую значимость. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Отдельные стилистические неточности и погрешности в целом не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования. Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры нервных болезней. Все выступившие отметили актуальность и научно-практическую значимость работы. В ходе открытой дискуссии вопросов не возникло.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Надежды Николаевны Коберской на тему: «Доумеренное когнитивное снижение» является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной проблемы – разработаны оптимальные подходы к диагностике прогрессирующего когнитивного дефицита и ведению пациентов на основе изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик доумеренного когнитивного снижения, имеющего важное значение для неврологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и реализации результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Сеченовского университета № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Надежда Николаевна Коберская заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Надежды Николаевны Коберской обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №8 от 22 октября 2024 г.

Отзыв направляется в диссертационный совет в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовском Университете).

Даю свое согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук, профессор

Литвиненко Игорь Вячеславович

Подлинность подписи доктора медицинских наук, профессора Литвиненко Игоря Вячеславовича заверяю:

Врио начальника отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ  
кандидат медицинских наук



Латыпов Ильдар Фанисович

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ  
Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,  
лит. Ж

Телефон: +7 (812) 667-71-18

Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>

e-mail: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)